

## Назначение этилметилгидроксипиридина сукцината в терапии пациентов с церебральной ишемией на фоне сахарного диабета 2 типа

Шавловская О.А., д.м.н., проф.

*Международный университет восстановительной медицины*

### Резюме

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются одной из основных причин летальности и стойкой утраты трудоспособности больных. Лекарственные препараты (ЛП) на основе этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС) рекомендуются в терапии и профилактике церебральных сосудистых нарушений в острый и восстановительный период ишемического инсульта (ИИ), при хронической ишемией головного мозга (ХИГМ), в том числе, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД-2). ЭМГПС помимо уже известного и доказанного системного плейотропного и мультимодального действия, оказывает положительное влияние на систему реологии крови и гомеостаз (уменьшает вязкость крови, снижает уровень фибриногена в плазме крови, повышает деформируемость эритроцитов), на липидный обмен и уменьшение признаков эндотелиальной дисфункции, что особенно важно в терапии пациентов с разными формами инсультов (включая атеротромботический) и коморбидными заболеваниями. ЭМГПС предоставляет дополнительные возможности для нормализации липидного спектра крови и оптимизации вторичной профилактики сосудистых событий у пациентов с ИИ на фоне СД-2, а также коррекции когнитивных расстройств и когнитивно-аффективных симптомов депрессии, сопутствующих церебральным нарушениям. ЭМГПС назначают у пациентов с полушарным ИИ в остром и раннем восстановительном периодах, у больных с ХИГМ на фоне артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза и СД-2. В терапии ЭМГПС используется последовательные схемы назначения, которая наиболее часто включает в себя: на 1-м этапе терапии ЭМГПС назначается внутривенно (в/в) капельно (500 мг/сут) в течение 14 дней, с последующим переходом на 2-м этапе на пероральный (п/о) ЭМГПС (250 по 750 мг/сут) в течение 60 дней.

**Ключевые слова:** цереброваскулярные заболевания, хроническая ишемия головного мозга, этилметилгидроксипиридина сукцинат, нейромексол

### Введение

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются одной из основных причин летальности и стойкой утраты трудоспособности больных. ЦВЗ – группа заболеваний головного мозга, обусловленных патологическими изменениями церебральных сосудов с нарушением мозгового кровообращения. Наиболее распространёнными причинами цереброваскулярных заболеваний являются

атеросклероз, артериальная гипертензия (АГ), приводящие к сужению просвета сосудов головного мозга и снижению мозгового кровотока. Часто такие заболевания ассоциированы с сахарным диабетом 2 типа (СД-2), ишемической болезнью сердца (ИБС).

Артериальное и венозное звенья сосудистого русла представляют собой сложную взаимосвязанную систему, где венозную часть рассматривают как высокоорганизованную рефлексогенную зону, ответственную за развитие сложных, имеющих большое физиологическое значение компенсаторных реакций, обеспечивающих постоянство мозгового кровотока [1].

### **Виды церебральной ишемии**

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – нарушение кровоснабжения головного мозга, при котором очаговая неврологическая симптоматика сохраняется более 24 ч, при транзиторной ишемической атаке (ТИА) очаговая неврологическая симптоматика сохраняется менее 24 ч. Инсульт следует рассматривать как завершающий этап сложной цепи взаимосвязанных и взаимообусловленных постепенно развивающихся морфологических изменений артериальной системы, нарушений сердечной деятельности, центральной и церебральной гемодинамики. Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) – сосудистая церебральная патологии, обусловленная медленно прогрессирующим диффузным нарушением кровоснабжения головного мозга с постепенно нарастающими разнообразными дефектами его функционирования. Основным в лечении пациентов с ХИГМ в амбулаторно-поликлинических условиях являются предупреждение прогрессирования заболевания, коррекция нарастающего неврологического дефицита и когнитивных нарушений. Хроническая церебральная венозная недостаточность (ХЦВН) – это патологическое состояние, связанное с нарушением венозного оттока из головного мозга и перемежающемуся возвратному движению крови от внутричерепной яремной вены через поперечный синус и другие синусы в базальные и глубокие вены.

Болезни системы кровообращения (БСК): инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, хроническая сердечно-сосудистая недостаточность и острые сердечно-сосудистые события (нарушения ритма, тромбоэмболия легочной артерии, тромбозы, внезапная сердечно-сосудистая смерть, кардиогенный шок, отек мозга)), в 52% случаев являются основной причиной смерти пациентов с СД-2 [2]. На 01.01.2021г. в Российской Федерации общая численность пациентов с СД-2 составляет 4 434 876 человек [2], что подчёркивает масштабность проблемы.

СД-2 и сопутствующие ему патологические состояния (дислипидемия, инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение), нарушая липидный и углеводный обмен, формируют метаболический синдром (МС). На этом фоне развивается АГ, которая, в свою очередь, может привести к нарушению мозгового кровообращения. Сочетание ЦВЗ и МС ведёт к изменению реологических свойств крови, что оказывают негативное влияние на микроциркуляцию и функциональное состояние эндотелия, являющиеся ведущими патогенетическими механизмами развития ОНМК, хронической церебральной гипоперфузии, ХИГМ [3].

Дисфункция эндотелия, приводящая к нарушениям процессов регуляции гомеостаза, сосудистого тонуса, сосудистой проницаемости и активации тромбоцитов, характеризует уже ранние этапы развития СД-2, предшествуя развитию макро- и микроангиопатий [4]. Снижение церебральной перфузии приводит к гипоксии и оксидативному стрессу, что, в дальнейшем, ведёт к поражению нейроглии и вызывает апоптоз. Повышенная чувствительность тканей головного мозга к факторам повреждения увеличивается с возрастом, что диктует назначение пациентам с ХИГМ лекарственного препарата (ЛП), обладающего нейроцитопротективным эффектом с антиоксидантным и антигипоксантным действием – этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) [5].

ЭМГПС представляет особый клинический интерес ввиду его системного плейотропного влияния и мультимодального механизма действия: доказанный

антиоксидантный, антигипоксанта́нный, мембраностабилизирующий, противоишемический и ноотропный эффекты, воздействующие на тканевую гипоксию, оксидантный стресс, эндотелиальную дисфункцию, микроангиопатию и др.

### **Экспериментальные исследования: аллоксановый диабет, MAO и ЭМГПС**

Аллоксан является продуктом распада мочевой кислоты и обладает диабетогенным действием только при парентеральном способе введения (внутривенном (в/в), внутримышечном (в/м) подкожном, внутрибрюшинном (в/б)). Введение этого химического соединения кроликам вызывает избирательный некроз островков поджелудочной железы с последующим развитием классических симптомов СД. На моделях аллоксан-индуцированного СД у экспериментальных животных изучаются механизмы действия аллоксана на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы [6].

Абсолютная или относительная недостаточность инсулина и/или длительная гиперпродукция глюкокортикостероидных гормонов (ГКГ) в результате хронического стресса вызывают нарушение баланса эндокринной регуляции, экспрессии генов моноаминоксидазы (MAO) и приводят к прогрессирующему нарастанию активности этого фермента в головном мозге, подобные изменения наблюдаются и при СД-2 [7]. MAO-A и MAO-B находятся во внешней мембране митохондрий многих клеток организма. MAO-A локализована главным образом в клетках печени, желудочно-кишечном тракте и плаценте, MAO-B – присутствуют в тромбоцитах, оба типа MAO в большом количестве найдены в нервной ткани: нейронах и астроглии [8].

В эксперименте на крысах (n=956) с аллоксан-индуцированным СД изучалось влияние ЭМГПС на активность MAO и содержание моноаминов в коре головного мозга. В ходе проведенного исследования установлено, что развитие экспериментального СД у крыс сопровождается быстрым нарастанием активности MAO в коре головного мозга. Применение ЭМГПС у крыс с аллоксановым диабетом снижает концентрацию кортикостерона в сыворотке

крови на 25-31%. При соответствующих режимах введения ЭМГПС обусловлено нарастанием порога стресс-реакции и снижением функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной оси. В/б введение ЭМГПС значительно корригировали гипергликемию у крыс с аллоксановым диабетом. Также была продемонстрирована высокая клиническая эффективность инъекций ЭМГПС (в разных дозах 12,5, 25 и 50 мг/кг) в комплексном лечении диабетических нейропатий у экспериментальных животных. Авторами сделан вывод [7]: курсовое введение производных ЭМГПС в дозах, эквивалентных терапевтическому диапазону для человека, предотвращает нарастание активности MAO-A и параллельно развивающийся дефицит дофамина в коре головного мозга в динамике первых 2-х недель аллоксанового диабета у крыс.

Биохимические реакции, катализируемые MAO, рассматриваются как триггер окислительного стресса, в связи с чем ингибирование активности MAO имеет важное терапевтическое значение для лечения повреждения головного мозга, вызванного ишемическим инсультом (ИИ). В одном из экспериментальных исследований на биологических моделях (мыши) [8], продемонстрировано, что ингибитор MAO защищает нейроны от гибели клеток, как *in vitro*, так и *in vivo*. Постишемическое введение ингибитора MAO мышам, перенёвшим инсульт, через 3 часа после модуляции окислительного стресса в результате ишемии-реперфузии, уменьшает повреждение головного мозга, улучшает функциональное состояние, повышает выживаемость.

В одном из исследований было выявлено, что 80% обследованных больных с ИИ (n=25; сред. возр. 67±10 лет) на 3-5 сутки имели значительное повышение активности MAO тромбоцитов [9]. Повышение активности MAO в остром периоде ИИ, вероятно, является одной из компенсаторных реакций, направленных на стабилизацию гомеостаза. Авторы предположили, что подтверждением такого предположения послужила достоверная сопряженность активности MAO и регресса неврологического дефицита на 21 сутки ИИ [9].

Курсовое введение ЭМГПС в дозах 40 и 100 мг/кг оказывает дозозависимый эффект на ряд факторов и белков-маркеров биогенеза

митохондрий, то есть, обладает способностью индуцировать церебральный митохондриогенез в коре головного мозга, устранять митохондриальную дисфункцию у молодых и стареющих животных (крыс). Таким образом, ЭМГПС оказывает влияние на одно из ключевых патогенетических звеньев развития нарушений при старении и нейродегенеративных заболеваниях [10].

Таким образом, назначение ЭМГПС в условиях эксперимента демонстрирует целесообразность и обоснованность назначения данного препарата при нарушении мозгового кровообращения. А в условиях индуцированного СД использование ЭМГПС опосредованно проявляет эффект подавления активности МАО.

### **Последовательная схема терапии ЭМГПС пациентов с ИИ, ХИГМ, ХЦВН**

Известно, что исход у пациента с СД, перенесшего инсульт, будет тяжелее. С одной стороны, в момент возникновения инсульта развивается мощная воспалительная реакция с активацией и высвобождением цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и протеолитических ферментов, что способствует повреждению головного мозга, с другой стороны, при СД на фоне гипогликемии включаются механизмы хронического воспаления, проявляющееся образованием активных форм кислорода, экспрессией провоспалительных цитокинов и активацией / экспрессией других медиаторов воспаления. Таким образом, такая кумулятивная активация нейровоспаления усугубляет проявления церебральной ишемии и ведёт к ещё большему повреждению головного мозга [11].

В рандомизированном двойном слепом мультицентровом плацебо-контролируемом в параллельных группах исследовании ЭПИКА оценена эффективность последовательного назначения ЭМГПС (в/в, затем – перорально (п/о)) у пациентов с полушарным ИИ в остром и раннем восстановительном периодах [12]. Методом простой рандомизации все пациенты (n=150; в возрасте 40-79 лет) были разделены на 2 группы: в 1-й группе пациенты (n=75; сред. возр. 63,9±10,3 г.) получали в/в капельно ЭМГПС (500 мг/сут в течение 10 дней) с последующим переходом на п/о приёмом ЭМГПС (125 мг по 1 табл. 3 р/с, в

течение 8 недель); во 2-ой (n=75; сред. возр. 61,5±8,7 г.) – плацебо по аналогичной схеме. Также анализ эффективности проводился в подгруппах пациентов с СД-2 (n=24), выделенных из основных групп. Курс лечения ЭМГПС составил 66 дней. На фоне терапии ЭМГПС по сравнению с плацебо выявлено статистически значимое улучшение качества жизни, начиная с 11 дня лечения. На момент окончания терапии статистически значимое восстановление уровень жизнедеятельности, оцененный по модифицированной шкале Рэнкина (мШР) получено на фоне приёма ЭМГПС (96,7%) vs плацебо (84,1%), также как выраженность неврологического дефицита (шкала инсульта NIHSS). 86,9% пациентов отметили, что на фоне приёма ЭМГПС у них не возникает никаких проблем с передвижением (шкала сферы здоровья «передвижение» опросника качества жизни EQ-5D), 78,7% – с самообслуживанием, 70,5% – с выполнением повседневных дел, 85,2% не испытывали боли и дискомфорта, а 88,5% – тревоги и депрессии (опросник Бека). У пациентов с сопутствующим СД-2 на фоне терапии ЭМГПС к моменту окончания терапии отмечено достоверно более высокое качество жизни. Нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы в 1,33% случаев, у больных с СД-2 – 0%. Таким образом, доказана безопасность длительной последовательной терапии ЭМГПС у пациентов с ИИ в остром и раннем восстановительном периодах [12].

Проведён дополнительный анализ эффективности ЭМГПС по возрастным группам в исследовании ЭПИКА, который не выявил отличий в зависимости от возраста по всем используемым шкалам [13]. С этой целью вся выборка обследуемых (n=150) была разделена на возрастные подгруппы: моложе 60 лет, 60-75 лет, 76-90 лет; кроме того, выделились 2 популяции пациентов: ITT (*Intent to Treat Population*), получавшие как минимум одну дозу ЛП исследования / плацебо) и PP (*per Protocol Population*), получившие препарат в соответствии с протоколом исследования. Выявлено, что на момент окончания терапии средний балл по мШР был статистически значимо ( $p < 0,001$ ) ниже в группе пациентов 76-90 лет (в обеих популяциях) по сравнению с плацебо. Отмечена более выраженная динамика ( $p = 0,025$ ) снижения среднего балла по мШР в группе

пациентов 60-75 лет (1-5-й визиты), в том числе, у больных с СД-2. В ходе исследования получено, что по сравнению с плацебо статистически значимо: 1) снизилась выраженность когнитивно-аффективных симптомов депрессии в группе пациентов 76-90 лет ( $p=0,049$ ) и пациентов с СД-2 ( $p=0,02$ ); 2) увеличилась доля пациентов с отсутствием проблем при выполнении повседневных дел в группе 76-90 лет ( $p=0,007$ ) и СД-2 ( $p=0,02$ ); 3) у пациентов с СД-2 повысился уровень повседневной активности ( $p=0,023$ ), улучшилось качество жизни ( $p=0,045$ ). Авторы сделали вывод [13]: ЭМГПС может быть рекомендован в остром и раннем восстановительном периодах ИИ во всех возрастных группах, в том числе, у пациентов с СД-2.

В одном из исследований оценена эффективность применения поэтапного назначения ЭМГПС для восстановления когнитивных функций у больных ( $n=70$ ; сред. возр.  $59,8\pm 7,6$  года), перенёсших ИИ [14]. Методом случайной рандомизации пациенты разделились на 2 группы: 1-я группа ( $n=40$ ) получала стандартную терапию + ЭМГПС в/в капельно (500 мг/сут) 14 дней (1 этап терапии), с последующим переходом на п/о ЭМГПС (250 по 750 мг/сут) 60 дней (2 этап терапии); 2-я группа ( $n=30$ ) получала только стандартную терапию. В ходе исследования получено, что статистически значимые изменения получены в группе больных, получавших ЭМГПС: 1) улучшение когнитивных функций по шкалам MoCA (оценка выраженности когнитивных нарушений (КН)) ( $p=0,04$ ) и MMSE (краткая шкала оценки когнитивных функций) ( $p=0,04$ ); 2) более выраженная положительная динамика показателей вызванного потенциала P300 ( $p<0,01$ ). Авторами сделан вывод [14]: последовательная терапия ЭМГПС (сначала в/в, затем переход на п/о приёмом) сопровождается более полным восстановлением когнитивных функций у больных, перенесших ИИ.

В другом исследовании также дана оценка эффективности и безопасности последовательной терапии ЭМГПС: вначале – в/в капельно (500 мг 1 раз в день) в течение 14 дней, затем – последующий п/о приёмом (250 мг 3 раза в день) в течение 60 дней, у пациентов пожилого возраста ( $n=60$ ; старше 65 лет) с ХИГМ на фоне АГ и атеросклероза [5]. Пациентов разделили на 2 группы: 1-я группа



(n=30) получала ЭМГПС по схеме, 2-я группа (n=30) – только базисную терапию. В ходе исследования было выявлено: 1) тенденция к уменьшению физической астении отмечена на 14 день терапии приёма ЭМГПС, в группе 2 – только к 74 дню терапии; 2) показатели качества жизни (опросник SF-36) к 14 дню также были значимо лучше, чем во 2-й группе. Достоверные различия между группами появились по завершении курса терапии (74±5 день). Таким образом, целесообразность назначения последовательной терапии обусловлена быстрой инициацией антигипоксического и антиоксидантного эффектов при в/в введении ЭМГПС на 1 этапе терапии и закрепление полученного эффекта от лечения (замедления прогрессирования КН, снижения выраженности астении, улучшения двигательной функции, повышение качества жизни) на 2-м этапе. Авторами сделан вывод [5]: последовательная терапия позволяет компенсировать патофизиологические процессы гипоксии и оксидантного стресса, ведущие к улучшению качества жизни и стабилизации когнитивных функций пожилого пациента с ХИГМ.

Проведено изучение эффективности и безопасности влияния комплексной терапии ЭМГПС и венотонических препаратов у пациентов (n=120; возраст 18-75 лет) с ХЦВН, имеющих оценку по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA)  $\geq 24$  балла [1]. Пациентов разделили на 3 подгруппы: 1-я группа (n=40) получала п/о ЭМГПС (750 мг/сут) и п/о венотоник в течение 74 дней в сочетании с двумя курсами в/в венотоника на 1-е и 30-е сут от начала лечения; 2-я группа (n=40) – п/о ЭМГПС (750 мг/сут) и п/о венотоник в течение в течение 74 дней; 3-я группа (n=40) – п/о венотоник в течение в течение 74 дней. У части пациентов, обследованных по шкале MoCA, определялся когнитивный дефицит, соответствующий умеренному когнитивному расстройству (УКР), в эту группу вошли пациенты в возрасте 60-75 лет, пациенты в возрасте 44-60 лет с длительным, чаще кризовым течением ХЦВН. В ходе исследования показана клиническая эффективность (уменьшение жалоб, положительная динамика неврологического и психоэмоционального статуса) комплексной терапии пациентов с ХЦВН с включением ЭМГПС в течение 74 дней [1].

## **Влияние ЭМГПС на реологические свойства крови и гомеостаза у больных, перенесших инсульт**

Атеросклеротические поражения сосудов с образованием нестабильной бляшки является основной причиной тромбоза просвета сосудов и последующей манифестацией клинических симптомов. Избыток липидов и воспалительные реакции могут стать причиной развития бляшек, а усиление внутривенного кровоизлияния является критическим этапом дестабилизации [15]. Возможность использовать ЛП, предотвращающие развитие ишемии головного мозга, в основе которого лежит атеротромботический характер повреждения, открывает большие возможности для разработки методов профилактики и лечения ИИ.

Синдром повышенной вязкости крови является важным механизмом формирования нарушения кровоснабжения мозга у больных острым ИИ (госпитализация в течение первых 12 часов от начала заболевания). Проведено исследования, в котором изучалась динамика реологических свойств крови (вязкость цельной крови, вязкость плазмы, гематокрит, агрегация и деформируемость эритроцитов, уровень фибриногена в плазме) у больных с ИИ на фоне приёма ЭМГПС (500 мг/сут в/в, в течение 20 дней) – 1 группа (n=32; 62±12 лет) в сравнении с 2-й группой пациентов (n=28; 62±11 лет), получавших в/в сульфат магния также в течение 20 дней, в группу контроля вошли пациенты (n=20; 56±4 года) без сердечно-сосудистой патологии в анамнезе [16]. Оценку реологических показателей крови проводили у пациентов трижды: в течение первых 12 ч, на 3-5-е сут., на 18-20-й день после госпитализации. У всех пациентов с ИИ выявлено повышение вязкости крови. На фоне терапии получено: 1) статистически значимое снижение вязкости крови у больных, получавших ЭМГПС к 3-5-м сут. заболевания на низких скоростях сдвига; 2) к 18-20-м сут. заболевания выявлены достоверные различия в величине гематокрита ( $p=0,026$ ) и содержании фибриногена ( $p=0,017$ ) в сравниваемых группах; 3) достоверное увеличение индекса деформируемости эритроцитов к 3-5-м суткам у пациентов, получавших терапию ЭМГПС. В заключении авторы сделали вывод [16]: применение ЭМГПС (500 мг/сут в течение 20 дней)

позволяет уменьшить показатели вязкости крови у больных ИИ. Влияние ЭМГПС на текучесть крови и уменьшение вязкости крови происходит за счёт снижения уровня гематокрита, снижения уровня фибриногена в плазме крови и повышением деформируемости эритроцитов.

Гипергликемия, инсулинорезистентность и сопутствующая им гиперинсулинемия, которые при СД-2 служат основными механизмами, приводящими к ускорению процессов повреждения сосудистой стенки, атерогенеза, тромбофилическим состояниям, способствующим высокой летальности. В одном из исследований продемонстрирована эффективность терапии ЭМГПС для оптимизации вторичной профилактики сосудистых событий посредством воздействия на показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и липидного спектра крови у пациентов с СД-2 (n=68; сред. возр. 60 лет), перенесших ИИ [17]. Исследовали показатели липидного спектра сыворотки крови (содержания общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов в сыворотке крови), концентрацию молекулярных маркеров активации тромбоцитов (концентрация 4-пластиночного фактора,  $\beta$ -тромбоглобулина), маркер степени выраженности эндотелиальной дисфункции (ЭД) (фактора Виллебранда). По результатам анализа динамического контроля исследуемых показателей (1-е, 21-е сутки, 3-й и 6-й месяцы от начала ИИ) на фоне терапии ЭМГПС, позволили авторам сделать вывод [17]: продолжительная терапия ЭМГПС предоставляет дополнительные возможности для нормализации липидного спектра крови и оптимизации вторичной профилактики сосудистых событий у пациентов с ИИ и СД-2.

Схожие результаты о влиянии ЭМГПС на сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза у пациентов, перенёсших инсульт разной степени давности, показана в другом исследовании [18]. В исследование вошли пациенты (n=73), перенесшие атеротромботический ИИ, которые были разделены на 2 группы в зависимости от давности инсульта: 1-я группа (n=41) в раннем восстановительном периоде (давность инсульта 1-6 мес); 2-я группа (n=32) в

позднем восстановительном периоде (давность инсульта 7-12 мес). Также была выделена группа пациентов с повторным инсультом для оценки эффективности вторичной профилактики. Все пациенты получали препараты ацетилсалициловой кислоты. Оценивались показатели сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза (агрегация тромбоцитов с индукторами, концентрацию маркера воспаления миелопероксидазы, маркеров ЭД (молекулы межклеточной адгезии – sICAM-1, sE-селектин). В ходе исследования показано позитивное влияние ЭМГПС на показатели липидного обмена и гемангиокорректорное действие в виде уменьшения признаков ЭД. Сделан вывод, о высокой эффективности ЭМГПС при длительной непрерывной терапии в течение 6 мес по схеме: 1 этап – инъекции в/в капельно (1000 мг/сут в течение 15 дней), затем переход на 2 этап – п/о приём (750 мг/сут на протяжении 5,5 мес) [18].

### **Новые направления в назначении ЭМГПС**

В России наиболее изученным ЛП, содержащие ЭМГПС, является оригинальный ЛП Мексидол (инъекционная и пероральная формы), официальные инструкции которого размещены на сайте Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) (<https://grls.rosminzdrav.ru>). В 2021 г. на российском рынке появился новый отечественный ЛП на основе ЭМГПС – Нейромексол (инъекционная и пероральная формы), официальные инструкции размещены на сайте ГРЛС. В отличие от оригинального Мексидола, п/о форма Нейромексола не содержит лактозу. Лактозу (молочный сахар) рекомендовано ограничить к употреблению при СД-2. В связи с чем для длительного применения (до 74 дней) пациентам с СД-2 целесообразно назначать именно Нейромексол, который по своему составу и свойствам полностью соответствует оригинальному Мексидолу.

### **Заключение**

ЛП на основе ЭМГПС рекомендуются в терапии и профилактике церебральных сосудистых нарушений в острый и восстановительный период ИИ, при ХИГМ, в том числе, у пациентов с СД-2. ЭМГПС помимо уже

известного и доказанного системного плейотропного и мультимодального действия, оказывает положительное влияние на систему реологии крови и гомеостаз (уменьшает вязкость крови, снижает уровень фибриногена в плазме крови, повышает деформируемость эритроцитов), на липидный обмен и уменьшение признаков ЭД, что особенно важно в терапии пациентов с разными формами инсультов (включая атеротромботический) и коморбидными заболеваниями. ЭМГПС предоставляет дополнительные возможности для нормализации липидного спектра крови и оптимизации вторичной профилактики сосудистых событий у пациентов с ИИ на фоне СД-2, а также коррекции когнитивных расстройств и когнитивно-аффективных симптомов депрессии, сопутствующих церебральным нарушениям.

В терапии ЭМГПС используются последовательные схемы назначения, в зависимости от состояния пациента, давности ИИ:

1) у пациентов с полушарным ИИ в остром и раннем восстановительном периодах, а также у больных с ХИГМ на фоне АГ, атеросклероза и СД-2, на 1-м этапе терапии ЭМГПС назначается в/в капельно (500 мг/сут) в течение 14 дней, с последующим переходом на 2-м этапе на п/о ЭМГПС (250 по 750 мг/сут) в течение 60 дней;

2) у пациентов с ИИ в острый период также возможно назначение ЭМГПС в/в капельно (500 мг/сут) в течение 20 дней;

3) у пациентов с атеротромботическим ИИ ЭМГПС назначается длительно по непрерывной схеме терапии в течение 6 месяцев на 1 этапе в/в капельно (1000 мг/сут) в течение 15 дней, затем переход на 2 этап – п/о приём (750 мг/сут) на протяжении 5,5 месяцев;

4) у пациентов с ХЦВН ЭМГПС назначается длительно в комплексной терапии с венотониками – п/о ЭМГПС (750 мг/сут) в течение 74 дней.

### **Список литературы:**

1. Чуканова ЕИ, Чуканова АС, Мамаева ХИ. Клиническая эффективность антиоксидантной терапии Мексидолом ФОРТЕ 250 пациентов с

- хронической церебральной венозной недостаточностью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(3):57-63. [Chukanova EI, Chukanova AS, Mamaeva KhI. The efficacy of antioxidant treatment with mexidol forte in 250 patients with chronic cerebral venous insufficiency. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(3):57-63. (InRuss)]. doi: 10.17116/jnevro202112103157
2. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204-221. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204-221. (InRuss)]. doi: 10.14341/DM12759
  3. Екушева ЕВ, Бирюкова ЕВ. Эффективность применения этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с цереброваскулярной патологией на фоне сахарного диабета и метаболического синдрома. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(12):138-143. [Ekusheva EV, Biryukova EV. The efficacy of ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients with cerebrovascular pathology complicated with diabetes mellitus and metabolic syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(12):138-143. (InRuss)]. doi: 10.17116/jnevro2020120121138
  4. Танащян ММ, Лагода ОВ, Антонова КВ. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(11):21-26. [Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV. Chronic cerebrovascular diseases associated with metabolic syndrome: new treatment approaches. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(11):21-26. (InRuss)]. PMID: 23257741 Доступно по: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/11/1199772982012111021>
  5. Щепанкевич ЛА, Николаев ЮА, Танеева ЕВ, и др. Эффективность и безопасность терапии лекарственными препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10):32-37. [Shchepankevich LA, Nicolaev YuA, Taneeva EV, et al. The efficacy and safety study of Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic cerebral ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(10):32-37. (InRuss)]. doi: 10.17116/jnevro202112110132
  6. Можейко ЛА. Экспериментальные модели для изучения сахарного диабета. Часть I. Аллоксановый диабет. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2013;3:26-29. [Mozheyko LA. Experimental models for studying diabetes mellitus. Part 1. Alloxan diabetes. *Journal of Grodno State Medical University*. 2013;3:26-29. (InRuss)]. Доступно по: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20616062>

7. Волчегорский ИА, Синицкий АИ, Мирошниченко ИЮ, Рассохина ЛМ. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на активность моноаминоксидаз в коре головного мозга крыс с аллоксановым диабетом. *Нейрохимия*. 2019;36(3):226-238. [Volchegorskii IA, Sinitskii AI, Miroshnichenko IYu, Rassokhina LM. The effect of 3-hydroxypyridine and succinic acid derivatives on the activity of monoamine oxidases in the brain cortex of rats with alloxan-induced diabetes. *Neurochemistry*. 2019;36(3):226-238. (InRuss)]. doi: 10.1134/S1027813319020134
8. Liu Y, Feng S, Subedi K, Wang H. Attenuation of ischemic stroke-caused brain injury by a monoamine oxidase inhibitor involves improved proteostasis and reduced neuroinflammation. *Mol Neurobiol*. 2020;57(2):937-948. doi: 10.1007/s12035-019-01788-2
9. Узбеков МГ, Алферова ВВ, Мисионжник ЭЮ, Гехт АБ. Активность моноаминоксидазы (МАО) в остром периоде ишемического полушарного инсульта. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2010;18(4):114-118. [Uzbekov MG, Alferova VV, Gekht AB, Misionzhnik EYu. About pathochemical changes of the system of metabolic homeostasis in acute period of ischemic stroke. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2010;18(4):114-118. (InRuss)]. Доступно по: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15596676>
10. Шавловская ОА, Шавловский НИ, Юхновская ЮД. Возможности коррекции проявлений хронической ишемии мозга в амбулаторно-поликлинической практике. *Медицинский совет*. 2020;(21):61-68. [Shavlovskaya OA, Shavlovskiy NI, Yukhnovskaya YuD. Possibilities of chronic brain ischemia manifestations correction in outpatient practice. *Medical Council*. 2020;(21):61-68. (InRuss.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-61-68
11. Shukla V, Shakya AK, Perez-Pinzon MA, Dave KR. Cerebral ischemic damage in diabetes: an inflammatory perspective. *J Neuroinflammation*. 2017;14(1):21. doi: 10.1186/s12974-016-0774-5
12. Стаховская ЛВ, Шамалов НА, Хасанова ДР, и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3-2):55-65. [Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, et al. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(3-2):55-65. (InRuss)]. doi: 10.17116/jnevro20171173255-65
13. Стаховская ЛВ, Мхитарян ЭА, Ткачева ОН, и др. Эффективность и безопасность Мексидола у пациентов разных возрастных групп в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта

- (результаты субанализа рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8-2):49-57. [Stakhovskaya LV, Mkhitarian EA, Tkacheva ON, et al. Efficacy and safety of Mexidol across age groups in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (results of additional sub-analysis of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial EPICA). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(8-2):49-57. (InRuss)]. doi: 10.17116/jnevro202012008249
14. Карпов СМ, Морозова МЮ, Муравьев КА, и др. Исследование эффективности и безопасности последовательного применения препаратов Мексидол и Мексидол Форте 250 при лечении больных с острым ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(3-2):59-62. [Karpov SM, Morozova MYu, Muravyov KA, et al. Study of the efficacy and safety of sequential use of the drugs Mexidol and Mexidol FORTE 250 in the treatment of stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(3-2):59-62. (InRuss)]. doi: 10.17116/jnevro202212203259
  15. Романенко АВ, Амелина ИП, Соловьева ЭЮ. Сосудистое воспаление в основе развития атеротромботического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8-2):22-29. [Romanenko AV, Amelina IP, Solovyeva EYu. Vascular inflammation underlies the development of atherothrombotic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(8-2):22-29. (InRuss)]. doi: 10.17116/jnevro202112108222
  16. Плотников ДМ, Штегмайер МН, Алиев ОИ. Оценка реологических показателей крови у пациентов с острым ишемическим инсультом при применении препарата мексидол. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(3-2):76-82. [Plotnikov DM, Stegmeier MN, Aliev OI. Evaluation of blood rheology by patients with acute ischemic stroke with mexidol administration. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(3-2):76-82. (InRuss)]. doi: 10.17116/jnevro201911903276
  17. Щепанкевич ЛА, Николаев ЮА, Долгова НА, Чипова ДТ. Оптимизация липидснижающей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(2):42-45. [Shchepankevich LA, Nicolaev YuA, Dolgova NA, Chipova DT. Optimization of hypolipidemic therapy in patients with ischemic stroke and diabetes mellitus. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(2):42-45. (InRuss)]. doi: 10.17116/jnevro20161162142-45
  18. Тютюмова ЕА, Соловьева ЭЮ, Карнеев АН, Джутова ЭД. Механизмы активизации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в восстановительном периоде инсульта и способы их коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):72-78. [Tyutyumova EA, Solovyeva EYu, Karneev AN, Dzhutova ED. The mechanisms for activation of a vascular platelet component of hemostasis in the stroke recovery period and the



ways of their correction. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):72-78. (InRuss)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-72-78